

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-093499
(43)Date of publication of application : 04.04.2000

(51)Int.Cl. A61L 27/00

(21)Application number : 10-270907 (71)Applicant : GUNZE LTD
(22)Date of filing : 25.09.1998 (72)Inventor : YAMAUCHI KOJI
MIYAMOTO SUSUMU

(54) ARTIFICIAL PACHYMENINX

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an artificial pachymeninx suitable for supplementation of a wide range by consisting the artificial pachymeninx of an in-vivo degradation absorptive high-polymer sheet having a dome shape.

SOLUTION: Since the in-vivo degradation absorptive high-polymer sheet constituting the artificial pachymeninx or more particularly the sheet consisting of a copolymer of lactic acid-caprolacton is soft, the sheet is suturable by imparting curvature thereto on operation site. The sheet, however, returns to the original flat sheet in the body and, therefore, the sheet is preferably molded to the dome shape from the beginning. The method of molding is preferably press forming in terms of homogeneity. The dome shape is maintained in spite of storage for ≥ 6 months after the press forming. The sheet returns to the plane state when the sheet is preserved for a long period after the molding to the dome shape and, therefore, the sheet is preferably stored in the state of regulating the same to the dome shape by applying heat set thereto. The conditions for the heat set are exemplified by conditions of subjecting the sheet to vacuum drying at the crystallization temperature or above of the film in the state of fixing the same to the dome shape.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 17.11.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japanese Patent Office

L1 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2002 DERWENT INFORMATION LTD

AN 2000-321572 [28] WPINDEX

DNN N2000-241446 DNC C2000-097897

TI Artificial dura film useful in brain surgery comprises sheet of
biodegradable absorbable synthetic macromolecule.

DC A96 D22 P34

PA (GNZE) GUNZE KK

CYC 1

PI JP 2000093499 A 20000404 (200028)* 4p A61L027-00 <--

ADT JP 2000093499 A JP 1998-270907 19980925

PRAI JP 1998-270907 19980925

IC ICM A61L027-00

AB JP2000093499 A UPAB: 20000613

NOVELTY - Artificial dura film comprises a sheet of in vivo biodegradable
absorbable synthetic macromolecule in a dome shape.

USE - Used for supplementation of dura film deficiency in a brain
surgery.

ADVANTAGE - The artificial dura film is able to fill the brain
surface with a curved surface and is suitable for wide range of
supplementation.

Dwg.0/0

FS CPI GMPI

FA AB

MC CPI: A09-A07; A12-V02; D09-C06

=> LOG Y

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-93499
(P2000-93499A)

(43) 公開日 平成12年4月4日 (2000. 4. 4)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	Z 4 C 0 8 1

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平10-270907	(71) 出願人	000001339 グンゼ株式会社 京都府綾部市青野町膳所1番地
(22) 出願日	平成10年9月25日 (1998. 9. 25)	(72) 発明者	山内 康治 京都府綾部市青野町桑ヶ市46番地 グンゼ 株式会社研究開発部内
		(72) 発明者	宮本 享 京都府京都市左京区松ヶ崎中町23-3
		(74) 代理人	100065215 弁理士 三枝 英二 (外10名)
		Fターム (参考)	4C081 AB11 AC03 BA16 BB08 CA171 CA182 CA191 CC01 DA02 DA05 DC04 EA02 EA03 EA04

(54) 【発明の名称】 人工硬膜

(57) 【要約】

【課題】 曲面のある脳表面を補填する人工硬膜及びその製造方法を提供する。

【解決手段】 少なくとも1種の生体内分解吸収性合成高分子のシートよりなり、ドーム形状を有することを特徴とする人工硬膜。

【特許請求の範囲】

【請求項1】少なくとも1種の生体内分解吸収性合成高分子のシートよりなり、ドーム形状を有することを特徴とする人工硬膜。

【請求項2】ドーム形状の曲率がSR100～SR500であることを特徴とする請求項1に記載の人工硬膜。

【請求項3】プレス加工することにより、ドーム形状を付与することを特徴とする請求項1に記載の人工硬膜。

【請求項4】少なくとも1種の生体内分解吸収性合成高分子のシートをプレス加工することによりドーム形状を付与し、熱処理してドーム形状を固定することを特徴とする人工硬膜の製造方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明は、脳外科分野における硬膜欠損の補填に用いる人工硬膜及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】頭蓋骨と脳との間や脊髄を覆うように介在する硬膜は、主として脳、脊髄の保護と脳脊髄液の漏出を防止する機能を果たすが、脳神経外科領域における手術に関しては、欠損、拘縮等により補填する必要があり、従来はこれにヒト硬膜の凍結乾燥物が使用されてきた。

【0003】しかしながら、かかるヒト硬膜は製品の均一性や供給に難があり、またヒト硬膜を介したCreutzfeldt-Jacob病感染の可能性の報告（脳神経外科；21(2)、167-170、1993）があり、1997年4月7日をもって使用禁止の通達が厚生省より出された。

【0004】かかる欠点を解消するものとして、例えば、シリコンを素材とする人工硬膜が開発されたが、非分解性であるため体内に永久に残留し、周辺組織への慢性的な刺激源となって肉芽組織を肥大化させ、皮膜内出血を起こしやすいという症例が報告されてから使用されなくなった。

【0005】一方、生体内分解吸収性素材を用いた試みとして、コラーゲン（Journal of Biomedical Materials Research；Vol. 25 267-276、1991）やゼラチン（脳と神経；21、1089-1098、1969）を素材とする人工硬膜の作製も試みられたが、強度的な問題、即ち生体硬膜と一体縫合する際に必要な縫合強度が得られないことなどから実用に供されていなかった。

【0006】そこで本出願人は、既に特開平8-80344号公報で、生体内分解吸収性高分子、例えば乳酸とカプロラクトンとの共重合体のシートより成る人工硬膜を提供し、更に、前記シートの中間に該シート構成素材と異なる生体内分解吸収性高分子を補強材として介在させ、これを一体化して成る人工硬膜等を提案している。

【0007】さらに、本出願人は液漏れ、縫合強度等の品質面をより改善した人工硬膜及び製造方法、ならびに

光学的に内部観察可能な人工硬膜を提案している。

【0008】しかしながら、提案された人工硬膜は、シート状の形状を有しているため、広範囲の補填をする場合、脳表面は平面ではなく、円蓋部としての曲率をもっているため、人工硬膜にしわが寄ってしまい、water-tightに縫合しづらい、脳表面に接触する恐れがある等の指摘がある。

【0009】本発明は、前記公報および平成9年10月6日出願の明細書にて提案した人工硬膜の改良に関し、形状をドーム状に成形した人工硬膜およびその製造方法を提供することを目的としている。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記の項1～項4を提供するものである。

項1. 少なくとも1種の生体内分解吸収性合成高分子のシートよりなり、ドーム形状を有することを特徴とする人工硬膜。

項2. ドーム形状の曲率がSR100～SR500であることを特徴とする項1に記載の人工硬膜。

項3. プレス加工することによりドーム形状を付与することを特徴とする項1に記載の人工硬膜。

項4. 少なくとも1種の生体内分解吸収性合成高分子のシートをプレス加工することによりドーム形状を付与し、熱処理してドーム形状を固定することを特徴とする人工硬膜の製造方法。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明において、生体内分解吸収性合成高分子としては、脂肪族ポリエステル（ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリバレロラクトン及びそれらの共重合体）や、ポリエステルエーテル（ポリ-1, 4-ジオキサノン-2-オン、ポリ-1, 5-ジオキセパン-2-オン、エチレングリコール-前記脂肪族ポリエステル共重合体や、前記脂肪族ポリエステルとポリエステルエーテルとの共重合体が挙げられ、好ましくは、乳酸（L体、D体、DL体）とカプロラクトン共重合体、より好ましくはL-乳酸とε-カプロラクトンの共重合体である。

【0012】乳酸とε-カプロラクトンとの共重合体は、力学的性質と分解速度を容易にコントロールすることが可能なため好ましく、また両者の共重合モル比率は、40/60～60/40が好ましい。

【0013】ドーム状人工硬膜により覆われる部分の面積は、25～200cm²、好ましくは50～200cm²である。

【0014】本発明の人工硬膜において、ドーム形状としては、SR100～500、好ましくはSR200～400がよい。かかる曲率がSR100より小さいと、曲率がつきすぎ、補填部だけ盛り上がり不具合を生じる。またSR500より大きいと、広範囲に補填をする場合には、water-tightに縫合しづらく、脳脊髄液の漏

出の可能性がある。さらに人工硬膜が脳表面に接するおそれがある。

【0015】本発明の人工硬膜を構成する生体内分解吸収性高分子シート、特に、乳酸-カプロラクトンの共重合体からなるシートは、柔軟であるため、手術現場で曲率を付けて縫合することは可能であるが、体内でもとの平面なシートに戻ってしまうため、ドーム状に最初から成形してあるのが好ましい。成形の方法としては、プレス加工、ブロー成形等が挙げられるが、均質性の点でプレス加工が好ましい。プレス加工後は、6ヶ月以上貯蔵してもドーム形状が保たれる。

【0016】また、ドーム状に形成した後においても、長期間保存する場合には平面状態に戻ってしまうため、熱セットを加えて、ドーム形状に規制した状態で保管するのが好ましい。熱セットの条件としては、ドーム形状に固定された状態でフィルムの結晶化温度以上、乳酸/カプロラクトン共重合体においては50～80℃で12～48時間程度真空乾燥を行う等の条件が例示される。

【0017】本発明の人工硬膜において、引張破断強度は4～20MPa、10%伸長時ヤング率は9～40MPa、曲げヒステリシスは0.05～1gfc/cm、及び曲げ硬さは0.1～2gfc/cm²/cmが好ましい。

【0018】また、前記破断時伸度は30～150%、縫合強度は1.5～5.0Kgf/mmが好ましい。

【0019】縫合強度は1.5Kgf/mm以上、好ましくは1.5～5.0Kgf/mmがよい。

【0020】本発明の生体内分解吸収性のシートは、補強材を使用し、該補強材を他の生体内分解吸収性のシートでサンドイッチし、プレス等して製造することができる。補強材はシートと同様な生体内分解吸収性の素材からなり、例えばポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、あるいはこれらの共重合体などが例示される。

【0021】補強材がポリグリコール酸不織布の場合、埋入してしばらく経過するとシート部より早く加水分解を受けるため、あたかも網目に空間が空いたフィルム状になり、強度が低下し、フィルム単体より早く分解する。また不織布からみた場合においてはポリグリコール酸単体より、シートに覆われているため分解が遅くなる。このことは縫合強度を維持させるために必要である。また製品全体の分解速度をシート単体より早めることで、代用硬膜として必要とされる期間を過ぎたら速やかに吸収されることを意味し、体内にかかる負担が小さくなる。

【0022】加えて補強材の量を変えることで、ある範囲内で分解速度を変えることが可能となる。また、補強材が乳酸とカプロラクトンの共重合体の場合、シート部と分解期間がほぼ一定のため、長期埋入が必要な場合に使用可能である。

【0023】本発明の人工硬膜において、常温における

貯蔵弾性率が 5×10^8 より大きいと硬くなりすぎ、脳表面を傷つける恐れがある。また、 1×10^7 より小さいと柔らかすぎるため扱いにくい。損失弾性率と貯蔵弾性率との比が0.2を超えると塑性変形が著しく、縫合時など針穴が空いてしまい、その穴からの脳脊髄液の漏れが考えられるため好ましくない。

【0024】本発明の人工硬膜は、針付縫合糸を貫通させ、該縫合糸を貫通部に保持させた後、該貫通部からの漏水率（JIS L1092（耐水度試験）A法（低水圧法））が、10%以下（初期圧50mmHg、60分）、好ましくは5%以下、より好ましくは3%以下、さらに好ましくは2%以下、最も好ましくは1.5%以下、特に1.1%以下である。

【0025】本発明の人工硬膜の厚みは、50～800 μ m、好ましくは100～300 μ mである。人工硬膜が3層構成の場合、両表面のシートの厚みはいずれも25～400 μ m、好ましくは50～150 μ mであり、補強材の厚みは20～500 μ m、好ましくは50～200 μ mである。

【0026】乳酸-カプロラクトン共重合体の重量平均分子量は、10万～50万程度、好ましくは15万～30万程度である。ポリグリコール酸の固有粘度は、0.8～1.8程度、好ましくは1.0～1.4程度である。

【0027】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、広範囲の補填に適した人工硬膜及び人工硬膜の製造方法を提供できる。

【0028】

【実施例】以下、実施例を挙げて説明する。ただしこの実施例は本発明を限定するものではない。

【0029】（参考例1）

（1）シートの製造

常法により、L-ラクチド/ ϵ -カプロラクトン共重合体（モル比50/50、GPCによる重量平均分子量22万、以下P（L-LA/CL）（モル比50/50）と記す。）を作製した。得られたP（L-LA/CL）を溶媒（クロロホルム）に5wt%になるように溶解させ、完全に溶解後、ろ過し、不溶融物を取り除いた。次に、ガラス板上にキャスト（流延）して風乾させ、その後50℃、12時間で真空乾燥し、溶媒を除去してP（L-LA/CL）（モル比50/50）からなるシートを得た。シートの厚みは100 μ mであった。

（2）不織布の製造

ポリグリコール酸を20デニール程度になるように紡糸後延伸し、かかる延伸糸を筒編みし、ニードルパンチして不織布化した。

（3）複合化

（1）で得られたシートの上に、（2）で得られた不織布を挟み、140℃、50Kg/cm²で真空プレスにて一体

成形して3層の平らな人工硬膜（膜厚200 μ m）を得た。その人工硬膜をSR180の金型に据え付け、熱風にて変形させ、曲率のついた人工硬膜を得た。その人工硬膜を6×14cmの短冊状に切断し、試験片を得た。

（実施例1）参考例1（1）で得られたシートの上に、（2）で得られた不織布を挟み、凸凹（それぞれSR180）のある2つの金型の間に入れ、140℃、50Kg/cm²で真空プレスにて一体成形した。金型に入れたまま放置し冷却後取り出し、3層のドーム状の人工硬膜（膜厚200 μ m）を得た。その人工硬膜を6×14cmの短冊状に切断し、試験片を得た。

（実施例2）実施例1で得られた人工硬膜を金型に入れたまま70℃、12時間で真空乾燥を行い、曲率のついた人工硬膜（膜厚200 μ m）を得た。その人工硬膜を6×14cmの短冊状に切断し、試験片を得た。

【0030】（曲率の測定）得られた試験片を平行な台の上に静置し、常温にて24時間放置後、3D画像測定機クイックビジョンプロQV202（株式会社ミットヨ製）にて曲率を測定した。

【0031】結果を表1に示す。

【0032】

【表1】

	曲率(SR)
参考例1	831.5
実施例1	217.0
実施例2	176.4

（試験例1）実施例1で得た本発明のドーム形状の人工硬膜を、ビーグル成犬（体重10kg）に硬膜欠損を作成し、補填、縫合した。生体硬膜との縫合部においてしわが寄らず、water-tightに縫合可能であった。また補填部の中心部においても脳表面を圧迫することなく、脳表面との差は十分であった。

【0033】一方、参考例1の人工硬膜を実施例1と同様の大きさの硬膜欠損に補填したところ、生体硬膜との縫合部にしわが数カ所で発生し、water-tightに縫合することが困難であった。また、縫合部をしわが寄らないように縫合すると、中心部が脳表面と接触した。